

Aus der I. Frauenklinik der Universität München
Direktor Prof. Dr. med. J. Zander

Adjuvante Tamoxifen-Therapie in der Postmenopause

- Ein Doppelblindprogramm als prospektive, randomisierte Verlaufsstudie bei postmenopausalen Brustkrebspatienten mit axillärer Lymphknotenmetastasierung -

Inaugural-Dissertation zur Erlangung der Doktorwürde
in der gesamten Medizin

Verfaßt und einer Hohen Medizinischen Fakultät

vorgelegt von

Heidi Brach

aus Gelsenkirchen

München 1986

Mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Universität München

Berichterstatter: P.D. Dr.med.H.Lochmüller
Mitberichterstatter: Prof. Dr. J. Zander
Dekan: Prof. Dr. W. Spann

Tag der mündlichen Prüfung: 20.5.1986

Handwritten text in the upper section of the page, appearing to be a list or series of notes.

Handwritten text in the middle section of the page, continuing the list or notes.

Novika!

Handwritten text in the lower section of the page, concluding the list or notes.

Inhaltsverzeichnis :

	S:
Titelblatt, Thema	
Disposition	I - III
A Einleitung:	
Stand der Therapie 1978/79.	1
Begründung und Art eines prospektiven randomisierten Doppelblindprogrammes	2
B Hauptteil:	
I. Material und Methodik	4
II. Auswertung der erhobenen Daten.	9
Analytik der einzelnen Kollektive und Verlaufskorrelation. Ergebnisse nach den Zielkriterien.	
III. Literaturüberblick über die neuere Literatur	14
IV. Diskussion und Einordnung des Programmes	16
V. Zusammenfassung	18
C Schluß und Ausblick	20
D Anhang: Tabellen und zugeordnete Graphiken + Studienprotokolle	21
E Literaturverzeichnis	54
F Lebenslauf	62

Disposition

Adjuvante Tamoxifen-Therapie in der Postmenopause

Ein Doppelblindprogramm als prospektive,
randomisierte Verlaufsstudie an der

I. Frauenklinik der Universität München

A Einleitung

- I. Stand der Therapierichtlinien 1978/9
 - 1) Primärtherapie + eventuelle Adjuvant-therapie praemenopausal.
 - 2) Postmenopausal
- II. Adjuvantes Programm
 - 1) Tamoxifenwirkung, Literatur
 - 2) Prospektiver, klinikin
- III. Begründung und Patientengesichtspunkte
- IV. Zielkriterien der vorgelegten Arbeit

B Hauptteil

- I. Material und Methodik
 - 1) Klinikgebundene Voraussetzungen
 - a) Patientengut
 - b) Primärtherapie
 - c) histo-pathologische Beurteilung
 - 2) Doppelblindprogrammansatz
 - a) Tamoxifen: Chemie, Wirkungsweise, Literatur
 - b) Versuchs- oder Studienstruktur
 - c) Biostatistische Kriterien, z. B. der Recrutierung, Beurteilungs-methodik

II. Auswertung: Ergebnisse, Verläufe, Analytik

- 1) Recrutierung
 - a) Zeiträume
 - b) Verteilung u. Beobachtungszeit
- 2) Pauschalergebnisse
 - a) Adjuvante Therapie deutlich dem Placebo überlegen
 - b) Zweifel
- 3) Verteilungsanalyse in Gesamt- und Subkollektiven mit Verlaufskorrelationen
 - a) Alter
 - b) Histologische Differenzierung
 - c) Rezeptorstatus
 - d) Lymphknotenstatus
 - e) Rezidive
 - f) Ergebnisse nach den Zielkriterien Tod / Rezidiv u. Tod / Rezidiv
 - g) Statistische Sicherung des Gesamtergebnisses für die bisherige Beobachtungszeit, Sicherung der Aussagen des Doppelblindprogrammes nach dem Logrank-Test.

III. Überblick über die neuere Literatur zur adjuvanten Tamoxifen-Therapie

- 1) Einzelne Großstudien
- 2) Consensus Meeting 1985 in den U.S.A.
- 3) Offene Fragen, neue Ansätze

IV. Diskussion

- 1) Prospektiv randomisiertes Doppelblindprogramm mit kleinem Klinikkollektiv versus Großstudien

- a) Vergleich der Gesamtergebnisse
und deren Einordnung
 - b) Vorteil der Großstudie für Teil-
gruppenaussagen
- 2) Offene Fragen

V. Zusammenfassung

- C Schluß: Kritische Wertung des klinikinternen
prospektiven Programmes, Konsequenzen; neue
Ansätze nach diesem Therapieprogramm und seiner
Einordnung.

Anhang:

Tabellenteil mit den Tabellen zugeordneten
graphischen Darstellungen.

Patientenerhebungsbögen für die programmrelevanten
Daten.

Literaturverzeichnis

A E I N L E I T U N G :

I Stand der Therapie-Richtlinien für die Behandlung von Patienten mit Brustkrebs 1978/79

Ganz im Vordergrund der therapeutischen Bemühungen bei Patientinnen mit Brustkrebs, welche zur Primärtherapie aufgenommen wurden, stand an der I. Frauenklinik der Universität München 1978 die Operation. In der Regel wurde eine Ablatio mammae (nach Patey) mit Ausräumung der axillären Lymphknoten vorgenommen. Je nach histomorphologischen Kriterien wurde meist eine Strahlentherapie der Brustwand und der Lymphabflußwege angeschlossen. Auf Grund der vorläufigen Ergebnisse von Bonadonna (2; 3; 4) aus den Jahren 1976 und 1977 wurde den Patienten, welche praemenopausal waren und deren axilläre Lymphknoten metastatisch befallen waren eine adjuvante Chemotherapie im Sinne des Bonadonna-Schemas angeboten.

Die postmenopausalen Patientinnen, bei welchen ein Befall der axillären Lymphknoten objektiviert worden war, wurden zu diesem Zeitpunkt keiner adjuvanten Therapie zugeführt. Da die Ergebnisse einer adjuvanten Chemotherapie bei den postmenopausalen Patientinnen mit Berücksichtigung ihrer für die älteren Patientinnen oft aggressiven Nebenwirkungen keinen eindeutigen Vorteil versprachen, wurde für diese Patientinnen ein Programm erstellt und formuliert, welches zum Ziel hatte, die Wirksamkeit und etwaige Nebenwirkungen einer postmenopausalen adjuvanten Tamoxifentherapie zu untersuchen.

II Adjuvantes Therapieprogramm bei postmenopausalen Lymphknoten positiven Patientinnen mit Mamma- Carcinom

Über gute Ergebnisse des Tamoxifens als antiöstrogene Behandlung des Mammacarcinoms hatte nach Tier- und Laborversuchen (Jordan: 15; 16; 17) schon M. Cole 1971, Ribeiro 1977, Mouridsen 1978, Lythgol 1978, Kobayashi 1979 und andere mehr, in der Regel am fortgeschrittenen Carcinom berichtet. Doch auch Adjuvannt-Programme mit Tamoxifen, z. B. die NATO-Studie (Baum) begonnen 1977, das NSABP-Programm (Fisher) begonnen 1977, oder schon vorher das Kopenhagen Breast Cancer Trial begonnen 1975 (Palshof), und die Case Western Reserve Studie begonnen 1974, berichteten ermutigende Daten. Auf die einzelnen Programme wird später detaillierter eingegangen werden. Es sollte also ein Programm erstellt werden, welches für die Patientengruppe der postmenopausalen Brustkrebspatientinnen mit axillärem Lymphknotenbefall Wirkung und Nebenwirkung von Tamoxifen als adjuvante Hormontherapie an einer Klinik mit homogenem Krankengut, standardisierter Behandlung und standardisierten Diagnosekriterien überprüft werden sollte. Sollte zum einen die Wirksamkeit oder Unwirksamkeit einer adjuvanten Antiöstrogentherapie überprüft werden, so sollte zum zweiten der Versuch gemacht werden, ob es möglich sei, mit einem klinikinternen Vergleich zweier kleiner, aber homogener und detailanalytisch vergleichbarer Patientenkollektive zu ähnlichen Ergebnissen zu kommen wie die zu dieser Zeit begonnenen Groß- und Multicenterstudien.

III

Da zu diesem Zeitpunkt der adjuvante Effekt von Tamoxifen bei postmenopausalen Brustkrebspatienten noch fraglich war, Nebenwirkungen jedoch nur unbedeutend aus der Therapie berichtet waren, wurde eine randomisierte Doppelblindstudie geplant, welcher die entsprechenden Patienten freiwillig nach entsprechender Aufklärung zugeführt werden sollten. Als Mindestvorteil für die Patienten wurde zumindest eine Intensivnachsorge mit entsprechender Betreuung angenommen. Zwischenauswertungen in kürzeren Zeiträumen sollten bei klaren Trends für die eine oder andere Patienten-Gruppe das Programm entsprechend korrigieren helfen.

IV

Die Einzelheiten dieses randomisierten Doppelblind-Placeboprogrammes von Planung - Material und Methodik über die Detailanalyse der verglichenen Patienten sollen im Folgenden ebenso dargestellt werden wie die Verlaufsdaten und die daraus gezogenen Folgerungen. Die Diskussion des Planungsansatzes und der erhobenen Daten sollen auch an Hand der Einordnung in die neuere Literatur zur ursprünglichen Fragestellung zurückführen:

1. Ist Tamoxifen adjuvante Therapie bei postmenopausalen Brustkrebspatientinnen mit positiven Lymphknoten sinnvoll?
2. Welche offenen Fragen stellen sich für die nähere Zukunft bei der adjuvanten Therapie dieser Patientengruppe?
3. Ist es möglich, sich solchen Fragestellungen auch mit kleinen klinikgebundenen homogenen Patientengruppen zu nähern?



B H A U P T T E I L

I. Material und Methodik

1) Klinikgebundene Voraussetzungen

Das P a t i e n t e n g u t der I. Frauenklinik der Universität München unterliegt naturgemäß bei der relativ dichten auch klinischen Versorgung einer Großstadt einer gewissen negativen Selektion. Dies ist sowohl bei der Therapie als auch bei der Datenanalyse zu berücksichtigen.

Die Standardtherapie der Ablatio mammae (nach Patey) mit Ausräumung der Axilla wurde naturgemäß teilweise individualisiert. Je nach Größe und Tiefenwachstum des Tumors mußte die Operationsmethodik erweitert, oder bei sehr alten Patienten eingeschränkt werden.

Die B e s t r a h l u n g s m e t h o d e sah zu diesem Zeitpunkt vor, daß zumindest alle Patientinnen mit einem Tumor größer als zwei cm oder nach entsprechender Empfehlung des Histologen einer Strahlentherapie unterzogen wurden und zwar etwa ab dem 10./12. postoperativen Tag. Die Brustwand wurde in der Regel in 16 Sitzungen à 250-300 rad mit 10 MeV Elektronen (Betatron) bestrahlt, die Lymphabflußwege des seitlichen Halsfeldes mit dem Gammatron in 4 cm Bezugstiefe bei gleicher Einzeldosis und Rhythmisierung.

Die Beurteilung sowohl in der Primärdiagnostik als auch des Operationspräparates erfolgte im hauseigenen histologischen Labor, wobei mit größter Sorgfalt auch histopathologische Zusatzkriterien erhoben wurden.

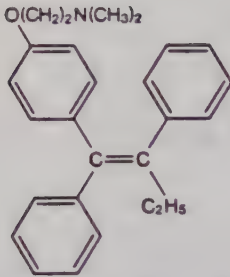
Auch auswärtige Befunde wurden im Zweifel an Hand der angeforderten Präparate überprüft. Kriterium für eine eventuelle Zusatztherapie war der metastatische Befall der entfernten axillären Lymphknoten. Lag ein Lymphknotenbefall vor, wurden die prämenopausalen Patientinnen dazu ermuntert, sich einer adjuvanten Chemotherapie im Sinne des CMF-Schemas (2; 3; 4) für einen Zeitraum von 6 bis 12 Monaten zu unterziehen. Die postmenopausalen Patientinnen mit axillärer Lymphknotenmetastasierung waren in drei Gruppen aufzuteilen. Eine, welche schon mit dem Wunsch, z. B. vom Hausarzt geprägt, nach einer anschließenden Tamoxifentherapie gekommen war; eine zweite Gruppe, die ebenso vorgeprägt jede weitere adjuvante Therapie ablehnte. Den Patientinnen, welche in ihrer Therapievorstellung neutral waren, wurde die adjuvante Doppelblind-Tamoxifenstudie empfohlen. Aus dieser Aufteilung der Patienten ergibt sich, daß die Rekrutierung für das Doppelblindprogramm relativ schwierig war. Ein Vergleich jedoch der Patientinnen, welche sich zu diesem Programm entschieden und der anderen beiden Gruppen zeigt, daß in den Patienten- und Therapiedaten keine wesentlichen strukturellen Unterschiede bestehen.

2) Das Doppelblind-Placebo-Programm hatte also das Ziel, Wirksamkeit und Verträglichkeit einer Tamoxifen (Z-2-4-(1,2-Diphenyl-1-butenyl)phenoxy-N,N-dimethylethylamin) -Therapie im Vergleich zu Placebo als adjuvante Primärtherapie bei Patientinnen mit Mammacarcinom und lokalen Lymphknotenmetastasen in der Postmenopause zu untersuchen. Das Programm wurde mit Hilfe der Firma ICI erstellt, die statistische Beratung hatte Herr Dr. V. Rahlfs übernommen. Von der Firma ICI wurde auch das Tamoxifen (Firmenname der

ICI: Nolvadex) und die entsprechenden Placebo-Präparate zur Verfügung gestellt.

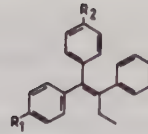
- a) N o l v a d e x ist ein synthetischer, nicht steroidaler Östrogen-Antagonist. Die chemische Substanz Tamoxifen (vgl. Formelbild) liegt als Trans- und Cisisomer vor. Das Transisomer Nolvadex wurde in den 60er Jahren zunächst als potentielle fertilitätshemmende Substanz geprüft. Basierend auf den Erkenntnissen über ein Östrogen-abhängiges Wachstum beim Brustkrebs wurden 1969 in England die ersten klinischen Studien mit Nolvadex beim fortgeschrittenen Mamma-Carcinom initiiert. Vorher schon waren zahlreiche Tierversuche und Labormodelle erstellt worden (Jordan:17,18,19,20,21). Um Chemie und Wirkungsmechanismus bemühten sich insbesondere Furr (10, 11,), Nicholson (36, 37, 38), Daniel (7), Sutherland (53), Cellcycle Cinethics).

Der Wirkstoff von Nolvadex, Tamoxifen, wird als Citratsalz verabreicht. Es wird gut beim Menschen resorbiert. Die Proteinbindung im Serum liegt bei mindestens 99%. Bei chronischer Anwendung von 20 - 40 mg pro Tag wird nach 4 Wochen oder später ein steady state erreicht. Die Wirkung liegt in einer Interaktion wohl mit dem Östrogenrezeptor der Zelle (vgl. schematische Darstellung). Erst in den letzten Jahren konnten Metaboliten des Tamoxifens dargestellt werden, deren spezifische Wirkung zum Teil höher ist als die der Grundsubstanz. Strukturformeln von Tamoxifen und seinen Metaboliten nach Müller, A.A. (30).



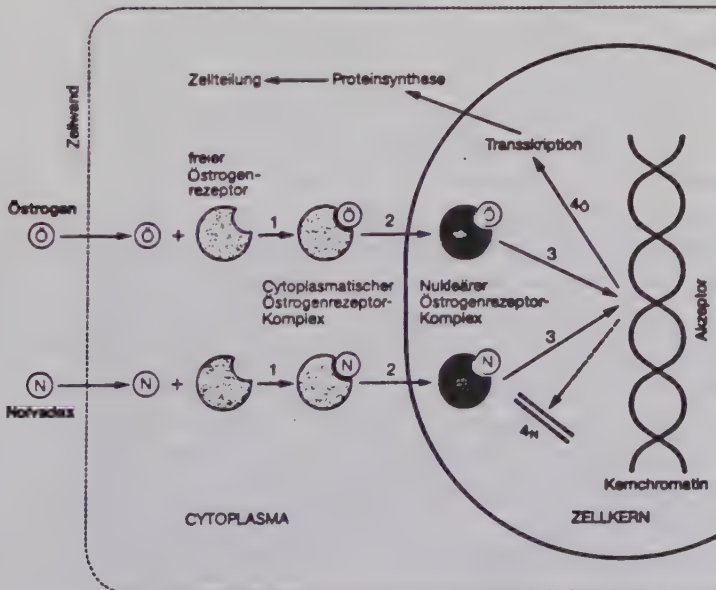
Summenformel $C_{26}H_{29}NO$
Molekulargewicht 371,53

Strukturformel von Tamoxifen
[2-[4-[1,2-Diphenyl-1-butenyl]phenoxy]-N,N-dimethylethylamin]



	R_1	R_2
TAMOXIFEN	-H	$-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$
N-DESMETHYLTAMOXIFEN	-H	$-OCH_2CH_2NH-CH_3$
HYDROXYTAMOXIFEN	-OH	$-OCH_2CH_2N(CH_3)_2$
METABOLIT Y	-H	$-CH_2CH_2OH$

Strukturformeln von Tamoxifen und seinen Metaboliten.



- 1 = Bindung von Östrogen bzw. NOLVADEX mit Konformationsänderung des Rezeptorproteins
- 2 = Translokation des Rezeptorkomplexes in den Kern
- 3 = Bindung des Rezeptorkomplexes an die DNA des Kernchromatins
- 4 = Blockierung (4N) bzw. Stimulierung (4Ö) der zur Zellteilung führenden Vorgänge

Schematische Darstellung der Östrogen(Ö)- und NOLVADEX(N)-Wirkung in der Zelle.

b) Die Versuchsstruktur:

Die Untersuchung wurde als kontrollierter Doppel-blindversuch durchgeführt. Die Patienten wurden nach einem zuvor erstellten Zufallscode in zwei gleich große Kollektive unterteilt, von denen das eine eine Nolvadextherapie, das andere Placebo erhielt. Die Patientinnen erhielten ihre Medikation entweder von der Klinik oder vom Hausarzt nach Anweisung der Klinik.

- c) Zu den wichtigsten biostatistischen Kriterien wurden als Kriteriumsvariable der Wirksamkeit und der Verträglichkeit, welche dann analytisch statistisch behandelt wurden, benützt: Überlebenszeit, Befindlichkeit der Patientinnen und spezifische Nebenwirkungen.
- Nebenkriterien wurden erhoben, z. B. röntgenologisch und morphologisch ermittelte Zahl und Größe sowie Lokalisation der Metastasen, Szintigrammbefunde etc. Entsprechende Checklisten (vergl. im Anhang II, IIa und IIb) erleichterten das Nachsorgeintensivprogramm. Ein Zeitplan (Anhang I) half, die Patientinnen schon im Vorhinein auf die entsprechenden Kontrolluntersuchungen vorzubereiten. Aufgenommen wurden alle postmenopausalen Patientinnen mit Mammacarcinom und Metastasen-positivem Lymphknotenstatus, welche sich nach entsprechender Aufklärung zum Programm bereit erklärten und bei denen keine Ausschlußkriterien vorlagen, z. B. verzögerter Therapiebeginn, Patientinnen, bei denen ein längerer Beobachtungszeitraum nicht gewährleistet war, oder Patientinnen, die man unbedingt der Nolvadex-Therapie zuführen wollte.

Für jede Patientin wurde ein Aufnahme- und Abschlußblatt ausgefüllt, außerdem wurde ein Verlaufskontrollblatt geführt. Blieben die Patientinnen der Untersuchung fern, wurden sie oder der Hausarzt angeschrieben, um die Patienten nicht zu verlieren.

Wurde bei einer Patientin Rezidiv oder Metastase objektiviert, wurde der vorher dem Arzt nicht zugängliche Code gebrochen, um Placebo-Patientinnen evtl. Nolvadex als Therapie geben zu können. Die Patientin fiel damit aus dem Programm heraus.

Für die Rekrutierung sah der biostatistische Ansatz eine Patientenzahl von je 40 Patienten für jede Gruppe vor. Diese ca. 80 Patienten, prospektiv randomisiert auf die beiden Gruppen verteilt, sollten ausreichen nach entsprechender Verlaufskontrolle die als Zielvorstellungen vorgegebenen Fragen zu beantworten.

Als statistische Kriterien der Homogenität oder eventueller Inhomogenitäten wurden einfache Verteilungsanalysen auch der jeweiligen erhobenen Zusatzparameter vorgenommen. Auch hier gilt, daß durch die Randomisation auch in Subkollektiven Daten mit kleinen Zahlen aussagekräftig werden können. Die statistischen Kriterien der Ereignisse Tod, Rezidiv und Rezidiv + Tod wurden neben der normalen Verlaufsanalytik der statistischen Bewertungsmethodik des Logrank- oder Manteltests unterworfen (Mantel, 1966: 29; Peto: 42, 43, 44; Wahrendorf: 55).

II

Auswertung: Ergebnisse, Verläufe, Analytik

1.) Recrutierung

Im Zentrum der Patientenselektion stand die Aufklärung, da ja ein Teil der Patientinnen für Placebo vorgesehen war, auch für den Therapeuten diese Patientinnen nicht erkennbar waren und schon deshalb eine Reihe von Patientinnen nicht bereit waren sich einer "Studie" zu unterziehen. Es konnte mit der Recrutierung Ende 1980 begonnen werden. Der Hauptteil der Patientinnen wurde 1981 und 1982 rekrutiert (56 der 83 Patientinnen). 1984 wurde die Recrutierung abgebrochen, zum einen als die im Ansatz geforderte Patientenzahl erreicht war, zum anderen aus Gründen, welche später zu erläutern sind. Tabelle 1 zeigt die Recrutierungszahlen der einzelnen Jahrgänge und ihre Verteilung auf die beiden Gruppen. Von den gesamt 83 Patientinnen trafen 42 auf die Placebogruppe, 41 auf die Tamoxifengruppe. Die mittlere Beobachtungszeit betrug bis Ende 85 36 Monate mit einer Variationsbreite von 12 bis 60 Monaten. Die Recrutierung wurde 1984 auch deswegen abgeschlossen, da die mit den bis dahin analysierten und erhaltenen Daten vorgenommene Zwischenauswertung einen eindeutigen Trend zugunsten der adjuvanten Nolvadextherapie ergab. Die zu diesem Zeitpunkt auch in der Literatur mit größeren Zahlen und längeren Verlaufszeiten vorliegenden Ergebnisse bestätigten diesen Trend, sodaß nach unserer Meinung nach der Zwischenauswertung 1984 das Fortführen

einer geplanten Placebogruppe für diese Patientinnen nicht mehr zu verantworten war. Das Follow-up der Patientinnen dieses Doppelblindplacebo-Adjuvansprogrammes wurde und wird natürlich engmaschig fortgeführt.

2.) Als Pauschalergebnis ergibt sich bei der oben genannten mittleren Beobachtungszeit bis Ende 85: nimmt man als Ergebniskriterien Rezidiv oder Tod, so fielen in die Placebogruppe mit diesen Kriterien 18 Patientinnen, in die Tamoxifengruppe 11. Dies würde schon ohne die Anwendung irgendwelcher statistischer Signifikanztests so eindeutig zugunsten einer adjuvanten Tamoxifentherapie bei der postmenopausalen Brustkrebspatientin mit positiven axillären Lymphknoten sprechen, daß der Verzicht auf eine derartige adjuvante Therapie nicht mehr zu rechtfertigen wäre. Insbesondere, da die Nebenwirkungen abgesehen von einer seltenen Gewichtszunahme, Übelkeit oder Schwindel zu Anfang der Therapie praktisch zu vernachlässigen waren. Diese eindeutige Aussage für den Beobachtungszeitraum ließ, insbesondere wegen der zwar vom Biostatistiker als ursprünglich ausreichend angesehenen, jedoch relativ kleinen Zahl der Patientinnen Zweifel aufkommen, ob nicht irgendwelche schiefen Verteilungen innerhalb der randomisierten Gruppen hier die Tamoxifengruppe deutlich bevorzugen würden. Insbesondere ließen auch Daten, welche im Lauf der Jahre während der Rekrutierungszeit aus anderen Studien berichtet wurden, Zweifel aufkommen, ob nicht

einzelne Parameter (Altersschichtung, Rezeptorenstatus, Differenzierungsgrad etc.) hier unbewußt die Tamoxifengruppe bevorzugen würden.

3.) Die Verteilungsanalyse des Gesamtkollektivs und der beiden randomisierten Unterkollektive zeigt eine Altersverteilung für das Gesamtkollektiv, in der 38% bis 60 Jahre alt sind, 27% 60 bis 69 und 33% 70 und mehr Jahre alt sind. Tabelle 2 und deren graphische Darstellung zeigen eine Altersbetonung der Placebogruppe. Der Status postmenopausal wurde in der Regel durch eine Funktionscytologie objektiviert. Für die Verteilung nach dem histologischen Differenzierungsgrad zeigt sich am Gesamtkollektiv 34,6% undifferenzierte Carcinome, prozentual etwas mehr undifferenzierte waren in der Placebogruppe (Tab. 3 + Abb. zu Tab. 3). Eine Aufschlüsselung der Verlaufs- und Ergebniskriterien zeigt für die Gruppen lebt ohne Rezidiv, lebt mit Rezidiv, gestorben kein Rezidiv oder gestorben Rezidiv auf Grund der vielfachen Untergruppierung der kleinen Zahlen keine verwertbaren Schwerpunkte (Tab. 4 bis 7).

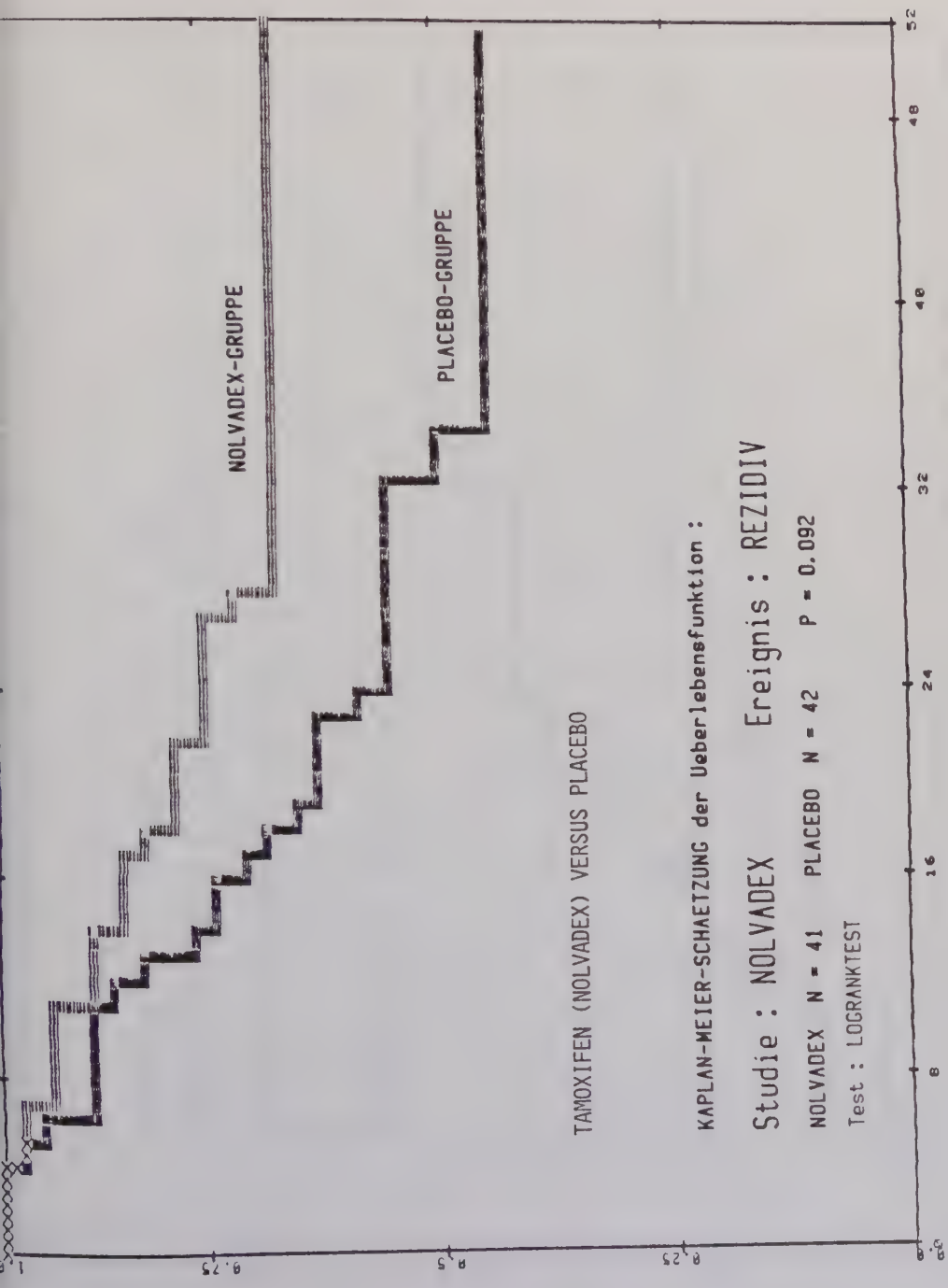
In mehr als der Hälfte wurde zu diesem Zeitpunkt der Rezeptorstatus bestimmt; das Verhältnis positiver zu negativem Rezeptorstatus war etwa 2:1, wobei eine leichte schiefe Verteilung in Richtung Rezeptor positiv in der Tamoxifengruppe nachweisbar war (Tab. 8 und Abb. zu Tab. 8). In der Verlaufskontrolle zeigte sich, wie zu erwarten, daß die Rezep-

tor positiven mit Tamoxifen deutlich besser abschnitten als in der Placebogruppe; die Rezeptor negativen waren für die Bestimmung unterschiedlichen Verlaufsverhaltens von der Zahl her zu wenig (Tab. 9, 10, 11 und 12 + Graphik zu Tab. 11 und 12). Das Verteilungsmuster des Lymphknoten-Status ergab bei 56% der Patientinnen des Gesamtkollektiv 1 bis 3 positive Lymphknoten bei etwas schiefer Verteilung zugunsten der Tamoxifengruppe (Abb. 3, Tab. 13 und Abb. zu Tab. 13). Bei der Verlaufskontrolle zeigt sich, daß für die Zahl der befallenen Lymphknoten 1 bis 3 die Tamoxifengruppe deutlich besser abschneidet als die Placebogruppe, bei einem Lymphknotenbefall über 3 Lymphknoten zeigte sich an dem kleinen Kollektiv kein nachweisbarer Unterschied in der Rezidivfreiheit, jedoch im Ereignis Tod, hier schnitt die Tamoxifengruppe besser ab (Tab. 14, 15, 16, 17 und Abb. zu Tab. 16 u. 17).

Bei der Analyse der Rezidive bzw. Metastasen zeigt sich bei der Endpunktverteilung (Verteilung jeweils zum Endpunkt der Untersuchung), daß die TAM-Gruppe auch beim Lokalrezidiv günstiger abschneidet als die Placebogruppe. In beiden Gruppen ist jedoch das Lokalrezidiv mit 4 von 40 oder 7 von 42 mit Berücksichtigung der meist vorausgegangenen Bestrahlung noch relativ häufig (aus diesem Grunde wurde die Lokalbestrahlungsdosis seit 1985 erhöht), (Tab. 18 und Schema zu Tab. 18). Die tabellarische Aufschlüsselung des Rezidivauftrittes korreliert zur Zeit nach der Primärtherapie und zeigt wieder den deutlichen Unterschied zugunsten der Tamoxifengruppe (vergl. Tab. 19,

20 und zugehörige Zeichnungen). In unseren Subkollektiven war insbesondere das zweite Beobachtungsjahr für die Placebopatientinnen ungünstig. Die Aufschlüsselung der rezidivfreien Zeit nach den Differenzierungsgraden in den jeweiligen Unterkollektiven bestätigt wie schon beim Verteilungsmuster die für verwertbare Aussagen zu kleine Patientenzahl (Tab. 21, 22 u. Abb.). Die Aufschlüsselung der rezidivfreien Zeit nach dem Lymphknoten-Status und der jeweiligen Therapiegruppe bestätigt für die Lymphknoten 1 bis 3 die Überlegenheit der TAM-therapierten in den längeren Verlaufszeiten. Für die Gruppen mehr als 3 Lymphknoten sind die Zahlen zu klein (vergl. Tab. 23, 24 u. Abb. zu Tab. 23 u. 24). Auf dem Hintergrund und dem Bewußtsein der relativ kleinen Zahlen sind die erstellten Kurven und Graphiken zu bewerten. Die unter diesem Vorbehalt deutlichen Unterschiede an den Endpunkten der Kontrollzeit mit den Ereignissen Rezidiv + Tod 17:11 zuungunsten der Placebogruppe und mit dem Ereignis Tod 9:6 zuungunsten der Placebogruppe konnten auch nach dem Logrank-Test statistisch gesichert werden. Für das Ereignis Rezidiv lag der signifikante Unterschied zuungunsten der Tamoxifengruppe schon 6 Monate vor Abschluß des im vorangehenden Teil beschriebenen Follow-up bei einer Irrtumswahrscheinlichkeit unter 10%. Für das Ereignis Rezidiv bzw. Tod war der Unterschied zu diesem Zeitpunkt noch deutlicher und war mit einer Irrtumswahrscheinlichkeit von 0,04 "hochsignifikant" (zum Test vergl. Material und Methodik).

Vgl. die Verlaufsgraphiken der Gesamtbeobachtungszeit, gewertet nach dem Logranktest: S. 13 a u. b.



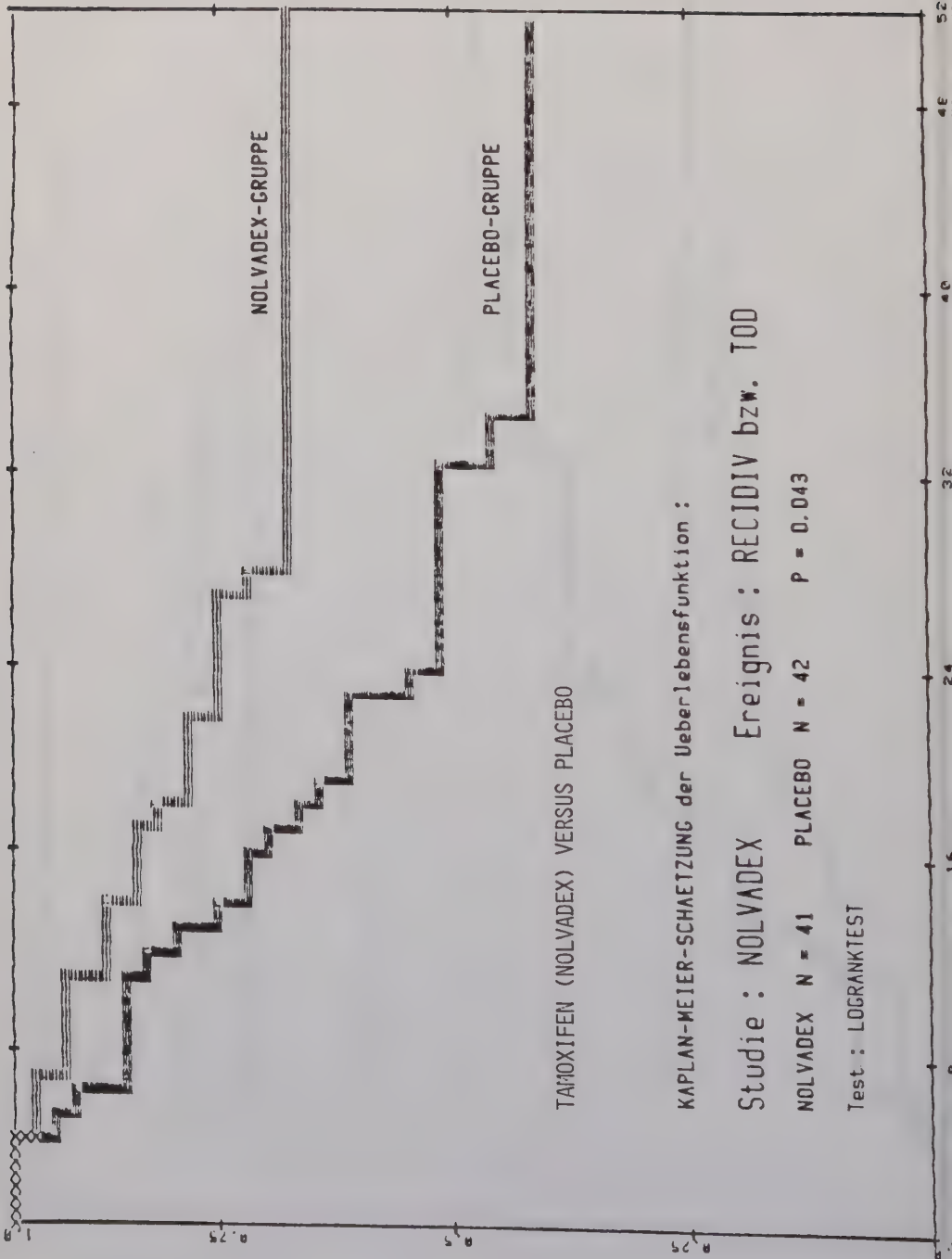
TAMOXIFEN (NOLVADEX) VERSUS PLACEBO

KAPLAN-MEIER-SCHÄTZUNG der Ueberlebensfunktion :

Studie : NOLVADEX Ereignis : REZIDIV

NOLVADEX N = 41 PLACEBO N = 42 P = 0.092

Test : LOGRANKTEST



III Überblick über die neuere Literatur zur adjuvanten Tamoxifen-Therapie

Der Überblick über die Literatur zum jetzigen Zeitpunkt zeigt ein völlig anderes Bild als zu Zeiten der Programmerstellung des Doppel-blindplacebo-Programmes an der I. Frauenklinik der Universität München. Waren 1977/78 zur adjuvanten Antiöstrogentherapie bei postmenopausalen Patientinnen mit positiven Lymphknoten zwar eine ganze Reihe von Programmen schon angelaufen, jedoch noch ohne verwertbare Resultate. Die inzwischen berichteten Ergebnisse zur adjuvanten Tamoxifentherapie der postmenopausalen Lymphknoten positiven Brustkrebspatientin sind sowohl von den Verlaufszeiten her als von der Zahl der Patienten in den jeweiligen Studiengruppen nicht mehr aus dem Therapiekonzept für die postmenopausale Lymphknoten positive Patientin zu übergehen. Die englische NATO-Studie (Nolvadex Adjuvant Trial Organisation: 34, 35) mit ihren 1983 über 1100 auswertbaren Patientinnen, das neueste NSABP-Protokoll (Fisher: 8,) mit seinen knapp 2000 Patientinnen, die Veröffentlichung von Ribeiro (47, 48) mit seinen knapp 1000 Patientinnen, das Cristy-Hospital und Hold Radium-Institut-Programm mit seinen 1000 Patientinnen sind ebenso stichhaltig in ihrer Analytik als auch die schon früh begonnenen Studien der Case Western Reserve (Hubay: 12, 13, 14) begonnen 1974 oder das Kopenhagen Breast Cancer Trial (Pals-hof: 39) begonnen 1975 (vergl. auch

Lythgoe 27, Rose 49, Wallgreen 56, Kaufmann 23, 24, Pouillart 45, Maass 28, Senanayake 52, Pritchard 46, und andere mehr). Steht 1978 das Tamoxifen im Lehrbuch der hormonalen Behandlung von Mammatumoren bei der Frau von R. Kaiser nach der hochdosierten Östrogen-therapie, so ist es in der gynäkologischen Onkologie von Schmidt-Mathiesen von 1984 schon die adäquate endokrine adjuvante Therapie der postmenopausalen Rezeptor positiven Brustkrebspatientin, (Kaiser: 22; Schmidt-M.: 51), kritisch noch 1984 Wander u. Nagel (57).

Auch das Consensus Meeting des National Institute of Health über die adjuvante Chemotherapie des Brustkrebses im September 1985 kam nach einer Zusammenschau der vorgelegten Adjuvans-Studien und -Programme zu dem eindeutigen Ergebnis und der Empfehlung der postmenopausalen Rezeptor positiven und Lymphknoten positiven Brustkrebspatientin, Tamoxifen adjuvant zu applizieren (33; 31), (vgl. auch Stellungnahme Kaufmann: 25).

Einige Fragen bleiben bei der Übersicht der Literatur offen, wie z. B. die Dauer der Tamoxifenapplikation, die Frage der Rezeptor negativen (auch Rezeptor negative sind therapeutisch mit Tamoxifen anzugehen), (Furr: 11). Die Frage der Ansprechrate auf TAM korreliert zur Höhe der Östrogenrezeptorkonzentrationen (Rose: 49, Fisher: 9). Die Fragen, ob mit einer Kombination Tamoxifen/Chemotherapie die Zahlen noch verbessert werden können, all dies ist nach den derzeitigen Literaturergebnissen nicht oder noch nicht geklärt. Aber kein Zweifel scheint unter den verschiedenen Arbeits-

gruppen zu bestehen, daß bei der postmenopausalen Lymphknoten positiven Patientin nach einer Ablatio mammae eine adjuvante Tamoxifentherapie für ein bis zwei Jahre die Todesfälle in den ersten 5 Jahren um ein Fünftel senkt und auch insbesondere der Tamoxifeneffekt im Gegensatz zur adjuvanten Chemotherapie um so stärker zur Geltung kommt, je mehr Lymphknoten befallen sind. Gerade die negative Selektion der Patienten profitiert relativ am meisten.

IV Diskussion des Doppelblindprogrammes:

Die vorgelegten Ergebnisse der wie im Programm 1978/79 vorgesehenen Patientenzahl von ca. 80 Patienten in der randomisierten Doppelblindstudie, um Wirksamkeit und Nebenwirkungen von adjuvanter Tamoxifentherapie bei postmenopausalen Lymphknoten positiven Brustkrebspatienten zu belegen, fügen sich nahtlos in die Multicenter- und Großstudien ein. Die Ergebniskriterien Tod, Rezidiv, Rezidiv und Tod entsprachen schon bei der Zwischenauswertung vor einem Jahr den dann im Konsensus-Meeting in Bethesda erarbeiteten Therapieempfehlungen.

Ungleiche Verteilungen innerhalb der einzelnen Untergruppen kommen durch die Randomisation nicht zur Wirkung; wenn auch mit großer Wahrscheinlichkeit Parameter wie Differenzierungsgrad, Lymphknoten-Status, Rezeptorstatus,

wegen der kleinen Zahlen und der teilweise doch schiefen Verteilungen nicht so zur Wirkung kommen wie in größeren gut analysierten Studien.

Trotz der relativ langen Zeiträume der Rekrutierung, welche natürlich durch eine Multicenter-Studie deutlich verkürzt werden können, haben die Zwischenergebnisse des Doppelblindprogrammes schon relativ früh zu eindeutigen Ergebnissen geführt und damit den Abbruch eines Placeboarmes erzwungen. Die seitdem angewandte Therapielinie, allen postmenopausalen Lymphknoten positiven Patientinnen mit einem Mammacarcinom Tamoxifen adjuvant anzuraten, wird vielleicht in Zukunft durch Langzeitergebnisse Rezeptor negativer oder Kombinationstherapien mit einer Chemotherapie für diese Patientengruppe relativiert. Ob die bisher gewonnenen Ergebnisse einer Langzeitkontrolle standhalten, werden weitere Verlaufsprogramme zeigen.

V Z u s a m m e n f a s s u n g :

An der I. Frauenklinik der Universität München wurde im Jahr 1979/80 ein Programm erstellt und formuliert, welches zum Ziel hatte, Wirksamkeit und etwaige Nebenwirkungen einer postmenopausalen adjuvanten Tamoxifentherapie zu untersuchen. Zu dieser Zeit wurden nur praemenopausale Brustkrebspatientinnen mit einer axillären Metastasierung einer adjuvanten Chemotherapie durchgeführt. Postmenopausale Patientinnen mit einem in die Axilla metastasierten Mammacarcinom erhielten zu dieser Zeit keine adjuvante Therapie. Auf Grund der sich abzeichnenden Daten wurde damals ein Programm erstellt, um dieser Patientengruppe ein Doppelblindplacebo-Programm anzubieten mit dem Vorteil zumindest der Intensivnachsorge. Ziel war es, an einer Klinik mit homogenem Krankengut, standardisierter Behandlung und standardisierter Diagnose-Kriterien nach entsprechender Detailanalyse Wirksamkeit und Nebenwirkungen der adjuvanten Tamoxifenapplikation zu überprüfen. Für den biostatistischen Ansatz war ein Rekrutierungskollektiv von 2×40 Patienten errechnet worden. Diese Patienten wurden dann nach einem Zufallscodex einmal in eine Tamoxifengruppe, einmal in eine Placebogruppe eingeteilt. Als Hauptkriterien der Wirksamkeit und Verträglichkeit galten Überlebenszeit und rezidivfreie Überlebenszeit, Befindlichkeit der Patientin und spezifische Nebenwirkungen. Der Hauptteil der Patientinnen wurde

1981 und 82 rekrutiert. 1984 wurde die Rekrutierung abgebrochen, da sowohl auf Grund der Zwischenauswertungen ein eindeutiger Trend zugunsten der Tamoxifen-Gruppe nachweisbar war, als auch die zu diesem Zeitpunkt vorliegenden Literaturergebnisse eine Placebogabe bei dieser Patientengruppe nicht mehr verantworten ließen. Bei praktisch vernachlässigbaren Nebenwirkungen brachte die adjuvante Tamoxifentherapie bei postmenopausalen Patienten mit axillärer Metastasierung für den überschaubaren Zeitraum eindeutige Vorteile hochsignifikant für das Ereignis Rezidiv bzw. Tod, immer noch deutlich zugunsten der Tamoxifengruppe beim Ereignis Rezidiv. Diese eindeutige Aussage für den Beobachtungszeitraum ließ Zweifel aufkommen, ob nicht schiefe Verteilungen innerhalb der randomisierten Gruppen hier die Tamoxifen-Gruppe bevorzugen würden, doch auch die Detailanalyse der Untergruppen zeigt den Vorteil der Tamoxifengruppe. Trotz der relativ kurzen Verlaufszeit und der homogenen, so doch kleinen Kollektive war schon während der Rekrutierungszeit an den in unserem Haus behandelten Kollektiven der an den Großstudien inzwischen nachgewiesene Trend nachweisbar. Langzeitbeobachtungen mit engmaschigen Follow-up-Werten werden zeigen, ob es sich nur um eine Minderung der Frühmortalität, eine Verlängerung des rezidivfreien Intervalles oder echte Langzeitergebnisunterschiede handelt.

C S c h l u s s :

Die vorgelegten Daten an einem klinikinternen Doppelblindplacebo-Programm zeigten, daß auch ein kleines bis in die Einzeldaten und Einzelkrankengeschichten detailliert überprüfbares Kollektiv, welches prospektiv als Doppelblindstudie aufgebaut wurde, sich in die Ergebnisse der zum Teil überregionalen Großstudien ohne Widersprüche einfügen läßt, wenn auch die Zeit der Recrutierung und die für die Beurteilung von Untergruppen notwendige Zahl es bei Kleinprogrammen notwendig macht, entsprechende Ergebniskriterien vorab festzulegen. Neben den klaren Ergebnissen hat sich aber auch an diesem Programm gezeigt, daß für eine Klinik eine Doppelblindplacebo-Studie dann nicht mehr zu verantworten ist, wenn auf Grund von Zwischenergebnissen eine Patientengruppe eindeutig benachteiligt wird. Ob die derzeitige Therapielinie, postmenopausalen Patientinnen mit axillär positiven Lymphknoten bei Brustkrebs generell Tamoxifen für zwei Jahre zu applizieren, ob für Rezeptor negative eine wirksamere adjuvante Therapie gefunden wird bei ähnlicher Verträglichkeit, ob Dosis, Therapiebeginn und Zeitdauer der adjuvanten Tamoxifentherapie modifiziert werden müssen, ob gar eine andere antiöstrogene adjuvante Therapie bei gleichen Kollektiven mit ähnlich niederen Nebenwirkungen noch bessere Ergebnisse zeitigen kann, wird die Aufgabe künftiger kontrollierter Programme werden.

Diagn.-Dat.	PLAC	TAM	ges.
1980	3	2	5
1981	14	14	28
1982	14	14	18
1983	7	6	13
1984	4	5	9
ges.	42	41	83

Tab. 1 Recrutierung

Alter bei Prim.-Th.			PLAC		TAM	
	n	%	n	%	n	%
50 - 59 J.	31	(38,3)	14	(33,3)	17	(43,6)
60 - 69 J.	22	(27,4)	10	(23,8)	12	(30,8)
70 - 79 J.	27	(33,3)	18	(42,9)	9	(23,1)
≥ 80 J.	1	(1,2)	0	(0,0)	1	(2,5)
				(100,0)		(100,0)
ges.	81	(100,0)	42	(51,9)	39	(48,1)

Tab. 2 Altersverteilung

Differenzierungsgrad			PLAC		TAM	
	n	%	n	%	n	%
G 1	4	(4,9)	2	(4,8)	2	(5,1)
G 2	32	(39,5)	15	(35,7)	17	(43,6)
G 3	17	(21,0)	9	(21,4)	8	(20,5)
G 4	28	(34,6)	16	(38,1)	12	(30,8)
				(100,0)		(100,0)
ges.	81	(100,0)	42	(51,9)	39	(48,1)

Tab. 3 Histo-Differenzierungsgrad / Verteilung

PLAC : n = 42

Differenzierungsgrad			*, Ø Rez.		*, Rez.		†, Ø Rez.		†, Rez.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
G 1	2	(4,8)	0	(0,0)	1	(14,2)	1	(25,0)	0	(0,0)
G 2	15	(35,7)	11	(42,3)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(40,0)
G 3	9	(21,4)	5	(19,2)	2	(28,6)	0	(0,0)	2	(40,0)
G 4	16	(38,1)	10	(38,5)	2	(28,6)	3	(75,0)	1	(20,0)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	42	(100,0)	26	(61,9)	7	(16,7)	4	(9,5)	5	(11,9)

Tab. 4 Differenzierungsgrad und Verlauf

TAM : n = 39

Differenzierungsgrad			*, Ø Rez.		*, Rez.		†, Ø Rez.		†, Rez.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
G 1	2	(5,1)	2	(7,1)	0	(0,0)	0		0	
G 2	17	(43,6)	14	(50,0)	1	(20,0)	0		2	
G 3	8	(20,5)	4	(14,3)	2	(40,0)	0		2	
G 4	12	(30,8)	8	(28,6)	2	(40,0)	0		2	
				(100,0)		(100,0)				
ges.	39	(100,0)	28	(71,8)	5	(12,8)	0		6	(15,4)

Tab. 5 Differenzierungsgrad und Verlauf

PLAC : n = 42

Differenzierungsgrad			Ø Rez.		Rez.	
	n	%	n	%	n	%
G 1	2	(4,8)	0	(0,0)	2	(12,5)
G 2	15	(35,7)	11	(42,3)	4	(25,0)
G 3	9	(21,4)	5	(19,2)	4	(25,0)
G 4	16	(38,1)	10	(38,5)	6	(37,5)
				(100,0)		(100,0)
ges.	42	(100,0)	26	(61,9)	16	(38,1)

Tab. 6

TAM : n = 39

Differenzierungsgrad			Ø Rez.		Rez.	
	n	%	n	%	n	%
G 1	2	(5,1)	2	(7,1)	0	(0,0)
G 2	17	(43,6)	14	(50,0)	3	(27,2)
G 3	8	(20,5)	4	(14,3)	4	(36,4)
G 4	12	(30,8)	8	(28,6)	4	(36,4)
				(100,0)		(100,0)
ges.	39	(100,0)	28	(71,8)	11	(28,2)

Tab. 7

Rezeptorstatus			PLAC		TAM	
	n	%	n	%	n	%
positiv	29	(35,8)	12	(28,6)	17	(43,6)
negativ	13	(16,0)	8	(19,0)	5	(12,8)
Ø bestimmt	39	(48,2)	22	(52,4)	17	(43,6)
				(100,0)		(100,0)
ges.	81	(100,0)	42	(51,9)	39	(48,1)

Tab. 8 Rezeptorenbestimmung - Verteilung

PLAC : n = 42

Rezeptor-Status			*, Ø Rez.		*, Rez.		⊕, Ø Rez.		⊕, Rez.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pos.	12	(28,6)	6	(24,0)	4	(50,0)	1	(25,0)	1	(20,0)
neg.	8	(19,0)	5	(20,0)	0	(0,0)	1	(25,0)	2	(40,0)
Ø	22	(52,4)	14	(56,0)	4	(50,0)	2	(50,0)	2	(40,0)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	42	(100,0)	25	(59,5)	8	(19,1)	4	(9,5)	5	(11,9)

Tab. 9 Rezeptor-Status + Verlauf

TAM : n = 39

Rezeptor-Status			*, Ø Rez.		*, Rez.		⊕, Ø Rez.		⊕, Rez.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
pos.	17	(43,6)	12	(42,9)	3	(60,0)	0	(0,0)	2	(33,3)
neg.	5	(12,8)	3	(10,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(33,3)
Ø	17	(43,6)	13	(46,4)	2	(40,0)	0	(0,0)	2	(33,3)
				(100,0)		(100,0)		(0,0)		(100,0)
ges.	39	(100,0)	28	(71,8)	5	(12,8)	0	(0,0)	6	(15,4)

Tab. 10 Rezeptor-Status + Verlauf

PLAC : n = 42

Rezeptor-Status			Ø Rez.		Rez.	
	n	%	n	%	n	%
pos.	12	(28,6)	6	(24,0)	6	(35,3)
neg.	8	(19,0)	5	(20,0)	3	(17,6)
Ø	22	(52,4)	14	(56,0)	8	(47,1)
				(100,0)		(100,0)
ges.	42	(100,0)	25	(59,5)	17	(40,5)

Tab. 11 Rez.-Status / Rezidiv

TAM : n = 39

Rezeptor-Status			Ø Rez.		Rez.	
	n	%	n	%	n	%
pos.	17	(43,6)	12	(42,9)	5	(45,5)
neg.	5	(12,8)	3	(10,7)	2	(18,2)
Ø	17	(43,6)	13	(46,4)	4	(36,3)
				(100,0)		(100,0)
ges.	39	(100,0)	28	(71,8)	11	(28,2)

Tab. 12 Rez.-Status / Rezidiv

Lnn-Status			PLAC		TAM	
	n	%	n	%	n	%
1-3 pos.	45	(56,3)	21	(51,3)	24	(61,5)
> 3 pos.	28	(35,0)	16	(39,0)	12	(30,8)
Ø beurt.	7	(8,7)	4	(9,7)	3	(7,7)
				(100,0)		(100,0)
ges.	80	(100,0)	41	(51,2)	39	(48,8)

Tab. 13 Lnn-Status / Verteilung

PLAC : n = 41

Verlauf			LK pos.					
			1 - 3		> 3		Ø beurteilb.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
*	24	(58,5)	16	(76,2)	8	(50,0)	0	(0,0)
Rez.	8	(19,5)	3	(14,3)	4	(25,0)	1	(25,0)
±	9	(22,0)	2	(9,5)	4	(25,0)	3	(75,0)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	41	(100,0)	21	(51,2)	16	(39,0)	4	(9,8)

Tab. 14 Lnn-Status und Verlauf je Kollektiv
(Ereignis Tod, Rez., Leben ohne Rez.)

TAM : n = 39

Verlauf			LK pos.					
			1 - 3		> 3		Ø beurteilb.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
*	28	(71,8)	21	(87,5)	6	(50,0)	1	(33,3)
Rez.	5	(12,8)	1	(4,2)	4	(33,3)	0	(0,0)
±	6	(15,4)	2	(8,3)	2	(16,7)	2	(66,7)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	39	(100,0)	24	(61,5)	12	(30,8)	3	(7,7)

Tab. 15 Lnn-Status und Verlauf je Kollektiv
(Ereignis Tod, Rez., Leben ohne Rez.)

PLAC : n = 41

Verlauf			LK pos.					
			1 - 3		> 3		Ø beurteilb.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ø Rez.	24	(58,5)	16	(76,2)	8	(50,0)	0	(0,0)
Rez.	17	(41,5)	5	(23,8)	8	(50,0)	0	(100,0)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	41	(100,0)	21	(51,2)	16	(39,0)	4	(9,8)

Tab. 16 Ereignis Leben ohne Rez. / Rez.

TAM : n = 39

Verlauf			LK pos.					
			1 - 3		> 3		Ø beurteilb.	
	n	%	n	%	n	%	n	%
Ø Rez.	28	(71,8)	21	(87,5)	6	(50,0)	1	(33,3)
Rez.	11	(28,2)	3	(12,5)	6	(50,0)	2	(66,7)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	39	(100,0)	24	(61,5)	12	(30,8)	3	(7,7)

Tab. 17 Ereignis Leben ohne Rez. / Rez.

Endpunkte der Kontrollzeit			PLAC		TAM	
	n	%	n	%	n	%
Lokal-Rezidiv	11	(13,4)	7	(16,7)	4	(10,0)
Rezidiv	17	(20,7)	10	(23,8)	7	(17,5)
o. B.	54	(65,9)	25	(59,5)	29	(72,5)
				(100,0)		(100,0)
ges.	82	(100,0)	42	(51,2)	40	(48,8)

Tab. 18 Lokal-Rezidiv (Endpkt.-Verteilg.)

PLAC : n = 42

Verlauf			1-12 Mon. nach Prim.Th.		13-24 Mon. nach Prim.Th.		25-26 Mon. nach Prim.Th.		37-48 Mon. nach Prim.Th.		49-60 Mon. nach Prim.Th.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ø Rez.	25	(59,5)	3	(37,5)	7	(43,8)	5	(62,5)	8	(100,0)	2	(100,0)
Rez.	17	(40,5)	5	(62,5)	9	(56,2)	3	(37,5)	0	(0,0)	0	(0,0)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	42	(100,0)	8	(19,1)	16	(38,0)	8	(19,1)	8	(19,1)	2	(4,7)

Tab. 19 Endpunktverteilung x Mon. n. Prim.-Therapie

TAM : n = 39

Verlauf			1-12 Mon. nach Prim.Th.		13-24 Mon. nach Prim.Th.		25-26 Mon. nach Prim.Th.		37-48 Mon. nach Prim.Th.		49-60 Mon. nach Prim.Th.	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
Ø Rez.	28	(71,8)	3	(50,0)	5	(50,0)	8	(80,0)	10	(91,0)	2	(100,0)
Rez.	11	(28,2)	3	(50,0)	5	(50,0)	2	(20,0)	1	(9,0)	0	(0,0)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	39	(100,0)	6	(15,4)	10	(25,6)	10	(25,6)	11	(28,3)	2	(5,1)

Tab. 20 Endpunktverteilung x Mon. n. Prim.-Therapie

PLAC : n = 42

Differenzierungsgrad			Monate nach Prim.-Therapie									
			1-12		13-24		25-36		37-48		49-60	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
G 1	2	(4,8)	0	(0,0)	0	(0,0)	2	(25,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
G 2	15	(35,7)	2	(25,0)	6	(37,5)	2	(25,0)	4	(57,1)	1	(33,3)
G 3	9	(21,4)	1	(12,5)	4	(25,0)	2	(25,0)	2	(28,6)	0	(0,0)
G 4	16	(38,1)	5	(62,5)	6	(37,5)	2	(25,0)	1	(14,3)	2	(66,7)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	42	(100,0)	8	(19,1)	16	(38,1)	8	(19,1)	7	(16,6)	3	(7,1)

Tab. 21 Differenzierungsgrad + rezidivfreie Zeit

TAM : n = 39

Differenzierungsgrad			Monate nach Prim.-Therapie									
			1-12		13-24		25-36		37-48		49-60	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
G 1	2	(5,1)	0	(0,0)	1	(9,0)	0	(0,0)	1	(10,0)	0	(0,0)
G 2	17	(43,6)	2	(33,3)	4	(36,4)	4	(40,0)	6	(60,0)	1	(50,0)
G 3	8	(20,5)	2	(33,3)	2	(18,2)	3	(30,0)	1	(10,0)	0	(0,0)
G 4	12	(30,8)	2	(33,3)	4	(36,4)	3	(30,0)	2	(20,0)	1	(50,0)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	39	(100,0)	6	(15,4)	11	(28,2)	10	(25,6)	10	(25,6)	2	(5,2)

Tab. 22 Differenzierungsgrad + rezidivfreie Zeit

PLAC : n = 40

LK-Status			Monate nach Prim.-Therapie									
			1-12		13-24		25-36		37-48		49-60	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-3 pos.	21	(52,5)	3	(37,5)	9	(60,0)	6	(75,0)	3	(42,9)	0	(0,0)
> 3 pos.	16	(40,0)	3	(37,5)	5	(33,3)	2	(25,0)	4	(57,1)	2	(100,0)
Ø beurt.	3	(7,5)	2	(25,0)	1	(6,7)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	40	(100,0)	8	(20,0)	15	(37,5)	8	(20,0)	7	(17,5)	2	(5,0)

Tab. 23 LK-Status u. rezidivfreie Zeit

TAM : n = 38

LK-Status			Monate nach Prim.-Therapie									
			1-12		13-24		25-36		37-48		49-60	
	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%	n	%
1-3 pos.	24	(63,1)	2	(33,3)	5	(50,0)	8	(72,7)	7	(77,8)	2	(100,0)
> 3 pos.	12	(31,6)	3	(50,0)	4	(40,0)	3	(27,3)	2	(22,2)	0	(0,0)
Ø beurt.	2	(5,3)	1	(16,7)	1	(10,0)	0	(0,0)	0	(0,0)	0	(0,0)
				(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)		(100,0)
ges.	38	(100,0)	6	(15,8)	10	(26,3)	11	(28,9)	9	(23,7)	2	(5,3)

Tab. 24 LK-Status u. rezidivfreie Zeit

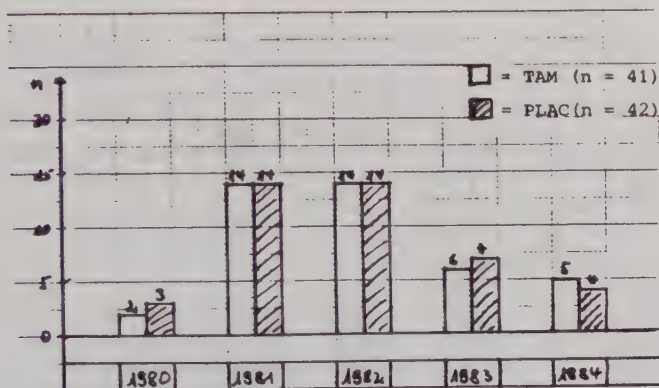


Abb.: Aufnahmeverteilg.

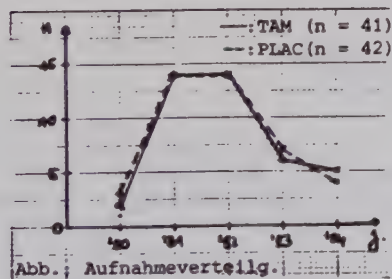


Abb.: Aufnahmeverteilg.

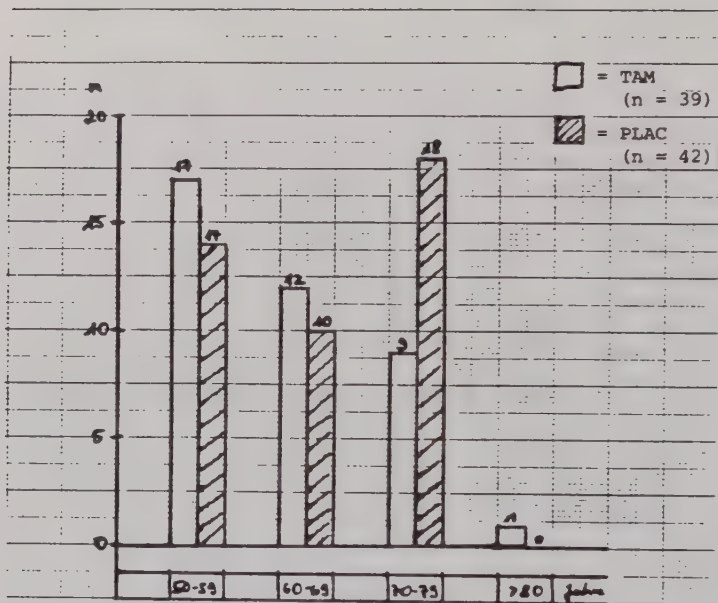


Abb.: Altersverteilg.

Zu Tab. 2

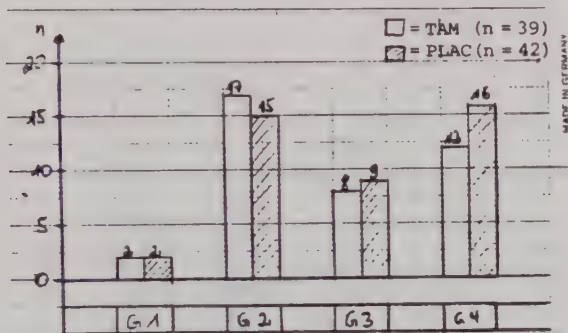


Abb.: Diff.° + Verteilg.

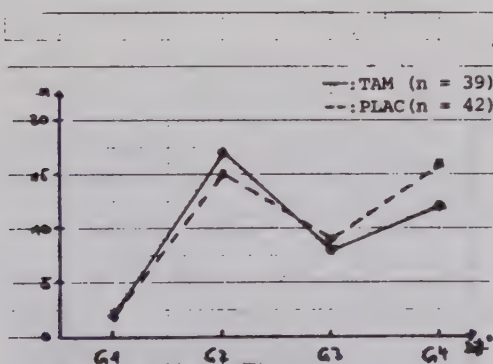


Abb.: Diff.° + Verteilg.

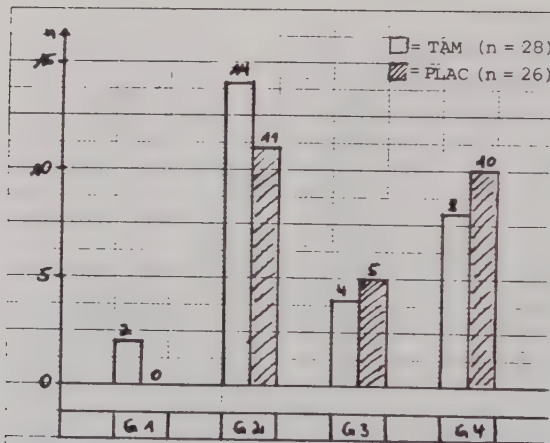


Abb.: Differenzierungsgrad bei $\emptyset$ Rez. $\rightarrow$ Verteilg.

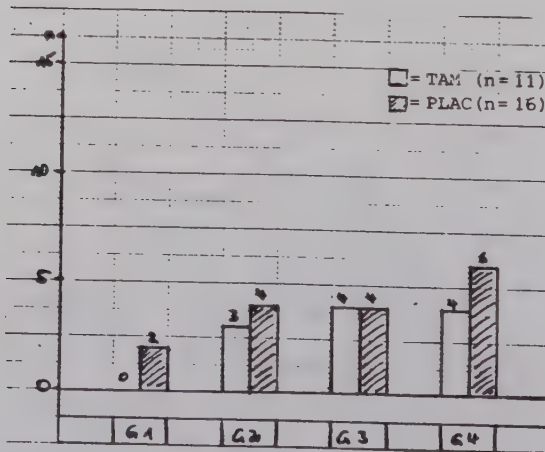


Abb.: Differenzierungsgrad bei Rez. $\rightarrow$ Verteilg.

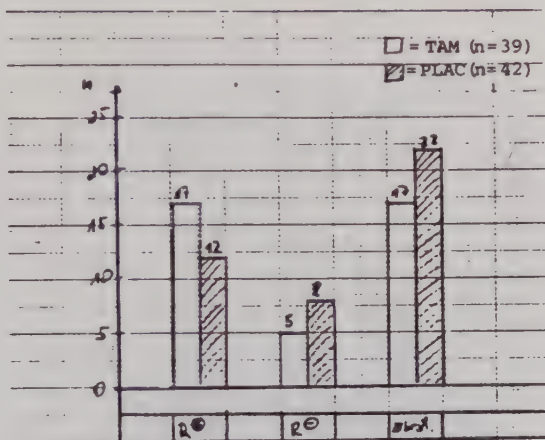


Abb.: Rezeptorenbestimmung → Verteilg.

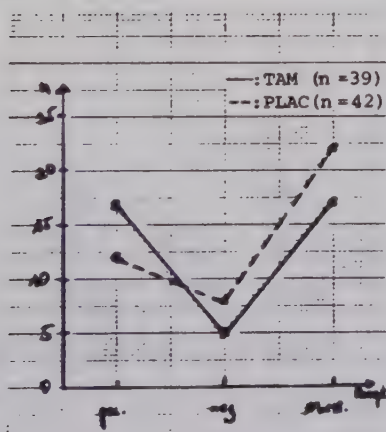


Abb.: Rezeptorenbestimmung + Verteilg.

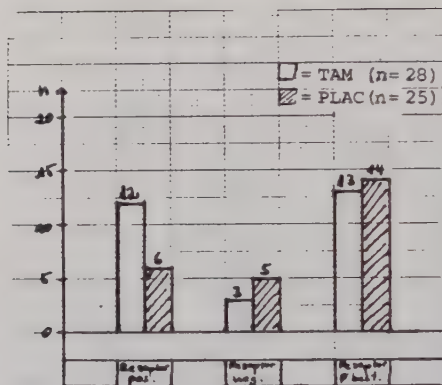


Abb.: Rezeptor-Status bei 0 Rezidiv

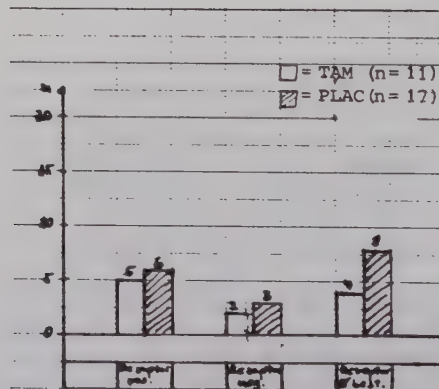


Abb.: Rezeptor-Status bei Rezidiv

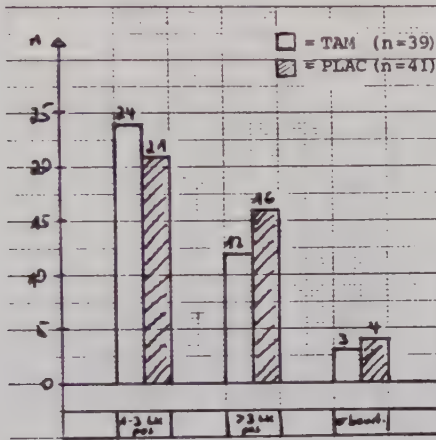
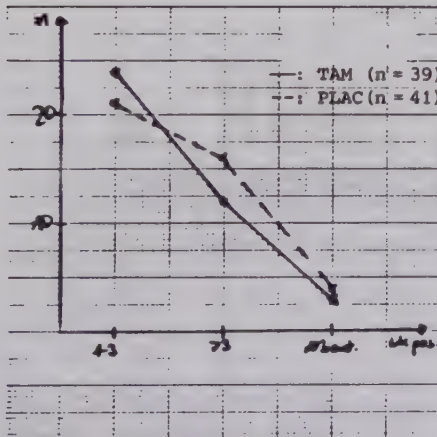


Abb.: LK-Status + Verteilg.



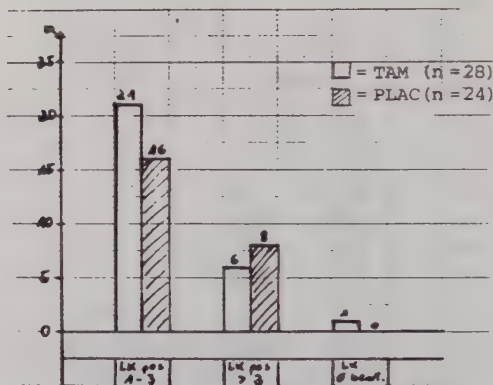


Abb.: LK-Status bei Ø Rezidiv

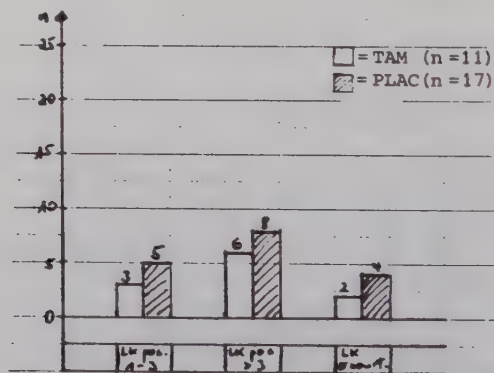


Abb.: LK-Status bei Rezidiv

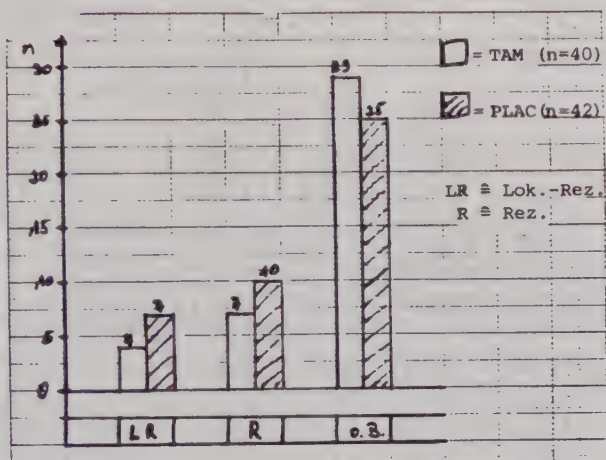


Abb.: Endpkt.-Verteilg.

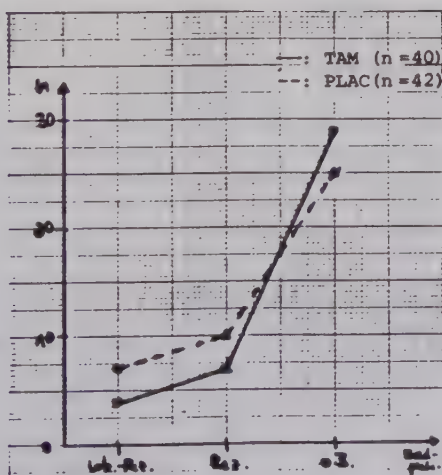


Abb.: Endpkt.-Verteilg.

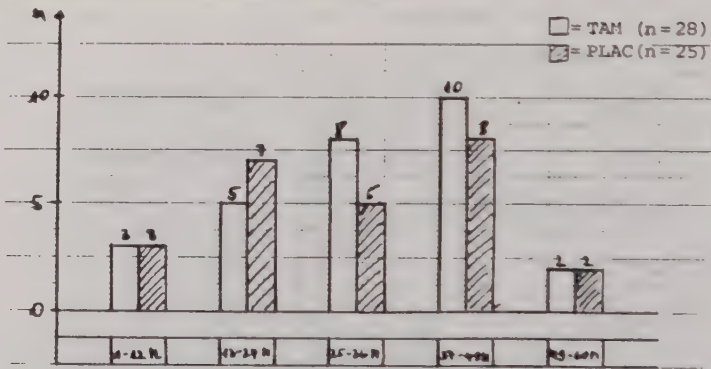


Abb.: Ø Rezidiv x Monate nach Priv.-Th.

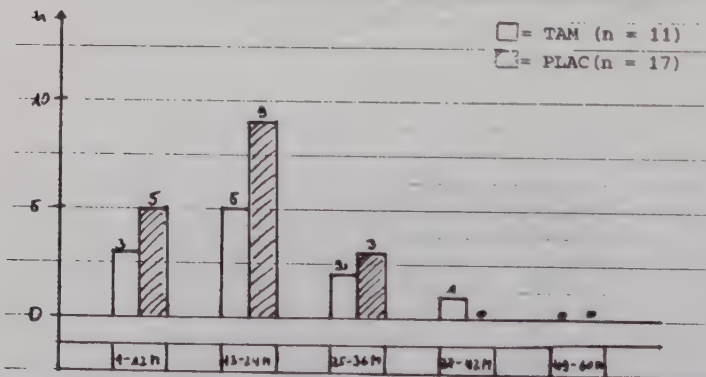


Abb.: Rezidiv x Monate nach Prim.-Th.

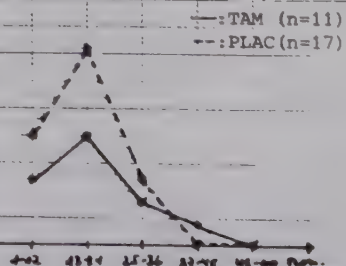
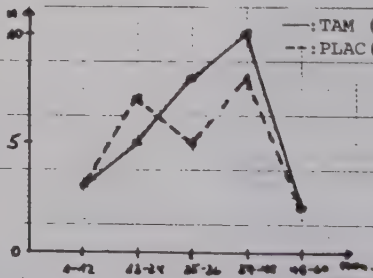


Abb.: Ø Rezidiv x Monate nach Prim.-Th.

Abb.: Rezidiv x Monate nach Prim.-Th.

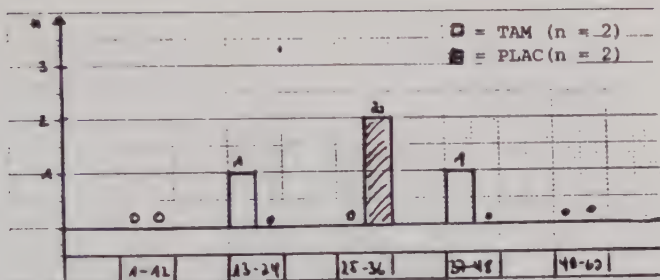


Abb.: Diff.-° G1 + rezidivfreie Zeit nach Prim.-Th. in Mon.

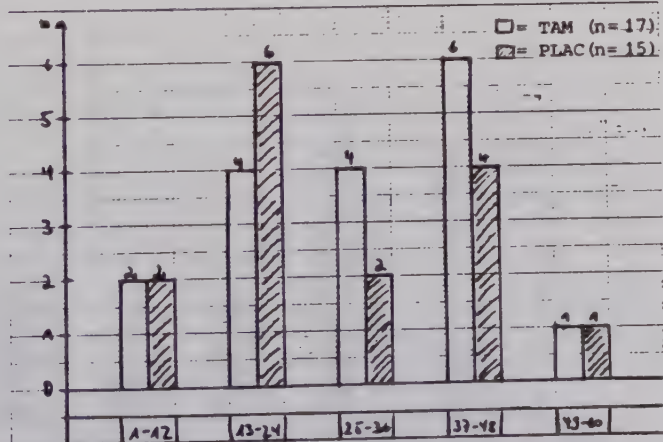


Abb.: Diff.-° G2 + rezidivfreie Zeit nach Prim.-Th. in Mon.

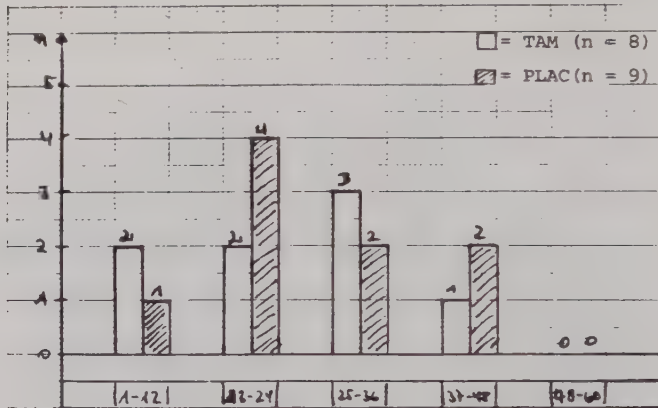


Abb.: Diff.-° G 3+ rezidivfreie Zeit nach Prim.-Th.in Mon.

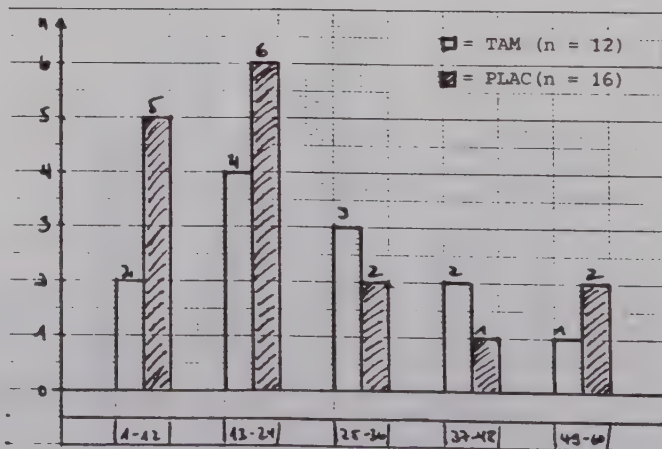


Abb.: Diff.-° G 4+ rezidivfreie Zeit nach Prim.-Th.in Mon.

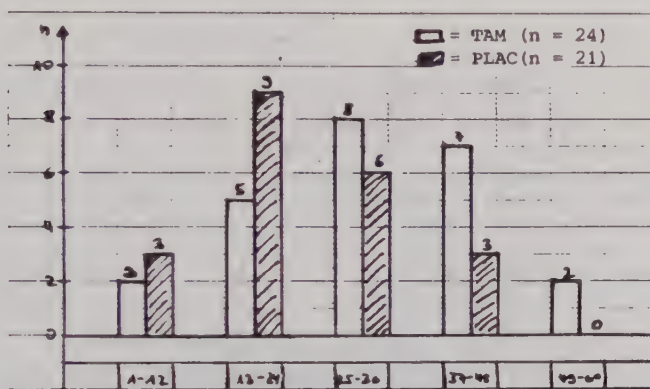


Abb.: LK pos 1-3 + rezidivfreie Zeit nach Prim.-Th. in Mon.

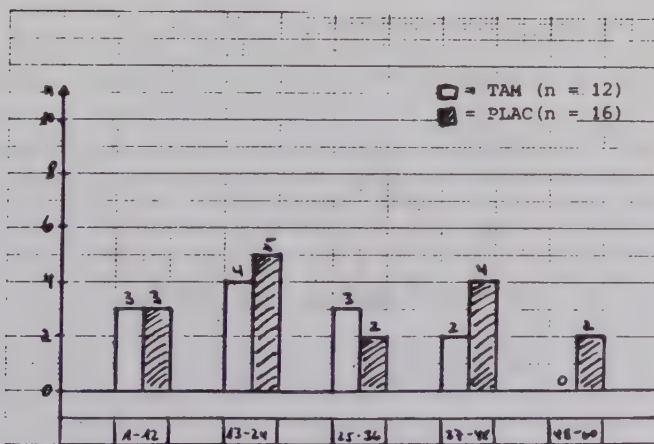


Abb.: LK pos > 3 + rezidivfreie Zeit nach Prim.-Th. in Mon.

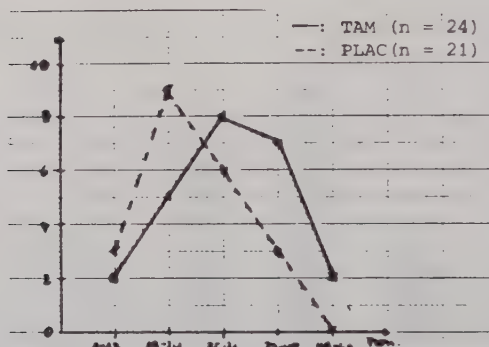


Abb.: LK pos 1-3 + rezidivfreie Zeit nach Prim.-Th. in Mon.

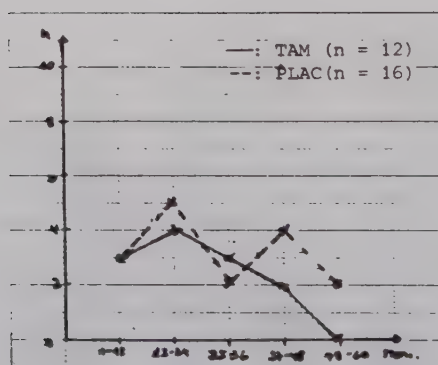


Abb.: LK pos > 3 + rezidivfreie Zeit nach Prim.-Th. in Mon.

Z E I T P L A NKontrolluntersuchungen im Verlauf der Studie:

Kontrolluntersuchungen für unbehandeltes und hormonell
behandeltes Kollektiv:

<u>Kontrollparameter</u>	<u>Intervall der Untersuchung</u>
Klinische Untersuchung	Mindestens alle 2 Monate
(Haut, OP-Narbe, Lymphknoten, Thorax, Leber)	im ersten Jahr, im 2. Jahr alle 3 Monate, an- schließend übliche Nachsorge- terminierung.
Leukozyten, Thromobzyten	Alle 2 Monate im ersten Jahr,
Harnstoff, Kreatinen, Kalzium	Alle 2 Monate im ersten Jahr,
alk. Phosphatase	dann halbjährlich.
Rö-Thorax, Skelettscintigramm,	
sonographisch Leber	Alle 6 Monate.
Mammographie	Alle 12 Monate.

Zeitliche Sequenzen der übrigen Kontrollparameter (Laborwerte, Rö-Thorax, Skelettscintigramm, Mammographie): Wie auch im sons
üblichen Routineprogramm bei Mamma-Ca.

Bei Beschwerden und Verdacht auf ein Fortschreiten der Erkrank
werden weitergehende Untersuchungen unabhängig vom vorgegebene
Schema veranlaßt.

C H E C K L I S T E"Adjuvante Therapie Mammakarzinom T⁺, N⁺, M"

1. Pat.-Name: _____ Vorname: _____ geb.: _____/19

2. Alter: _____ Jahre

3. Randomisation: 3.1. Beobachtung 3.2. Hormontherapie

4. TNM-Stadium 4.1. klinisch _____
 4.2. operativ _____
 4.3. histologisch _____

5. Histolog. Klassifikation: _____

6. Größe Primärtumor (Resektionspräp.): _____ x _____ x _____ (c)

7. Histolog. Beurteilung der ax.LK: _____
 (evtl. pos. LK/Gesamtzahl): _____

8. Grading: _____

9. Klinischer Status: 9.1 LK (nicht ax): ☐ negativ
 9.2. Haut : ☐
 9.3. Leber : ☐
 9.4. Skelett : ☐
 9.5. Ergüsse : ☐

10. Radiolog. Status: 10.1. RÖ-Thorax 2 Ebenen: ☐ negativ
 10.2. Skelett-Szintigramm: ☐
 10.3. evt. Leber-Szintigramm: ☐
 10.4. evt. Ultraschall (Leber): _____
 10.5. evt. RÖ-Skelett _____

11. Labor: 11.1. BKS (1. Stunde): _____
 11.2. Leukos x 1000 : _____
 11.3. Thrombos x 1000: _____
 11.4. SMA 12: 11.4.1. Kreatinin : _____
 4.2. Harnstoff : _____
 4.3. Harnsäure : _____
 11.5. Rotochem.: 11.5.1. Bilirubin : _____
 5.2. SGPT : _____
 5.3. alkal. Phos. : _____
 5.4. gamma-GT : _____

Rezeptoranalyse liegt vor:

Einverständniserklärung liegt vor:

Station: _____ Stationsarzt: _____

C H E C K L I S T E

"Adjuvante Therapie Mammakarzinom T⁺, N⁺, M"

1. Pat.-Name: _____ Vorname: _____ geb.: _____/19__

2. Alter: _____ Jahre

3. Randomisation: 3.1. Beobachtung 3.2. Hormontherapie

4. Klinischer Status: 4.1. LK (nicht ax): negativ

4.2. Haut : _____

4.3. Leber : _____

4.4. Skelett : _____

4.5. Ergüsse : _____

5. Radiolog. Status: 5.1. RÖ-Thorax 2 Ebenen: negativ

5.2. Skelett-Szintigramm: _____

5.3. evt. Leber-Szintigramm: _____

5.4. evt. Ultraschall (Leber): _____

5.5. evt. RÖ-Skelett: _____

6. Labor: 6.1. BKS (1. Stunde) : _____

6.2. Leukos x 1000 : _____

6.3. Thrombos x 1000 : _____

6.4. SMA 12 6.4.1. Kreatinin : _____

4.2. Harnstoff : _____

4.3. Harnsäure : _____

6.5. Rotochem.: 6.5.1. Bilirubin : _____

5.2. SGPT : _____

5.3. alkal. Phos. : _____

5.4. gamma-GT : _____

Kontrollen vor Eintritt in die Studie

1. Klinischer Status:

Klinische Untersuchungen incl. Lymphknoten- und Hautstatus, Bestimmung der Lebergröße, evtl. Skelettdruckpunkte und Ausschluß von Körperhöhlenergüssen.

2. Radiologischer Status:

Röntgen-Thorax in zwei Ebenen,
Skelettscintigramm (bei fraglichem Befund ergänzend gezielte Röntgenuntersuchungen),

Nicht obligat: Leberscintigramm bzw. Sonographie.

3. Laboruntersuchungen:

BKS (1. Stunde)

Blutbild (Hb, Leukozytenzahl, Thrombozytenzahl)

Harnstoff, Kreatinin, Harnsäure, Bilirubin, Kalzium,

SGPT, gamma-GT, alkalische Phosphatase.

Literaturverzeichnis:

1. Bastert, G., et al. Adjuvante Systemtherapien.
Deutsches Ärzteblatt, 1985, 31/32, 2258.
2. Bonadonna, G., et al. Combination chemotherapy
as an adjuvant treatment in operable breast cancer.
New Engl. J. Med. 294 (1976) 405-410.
3. Bonadonna, G., et al. Adjuvant Chemotherapy with CMF
in breast cancer with positive axillary nodes.
Hrsg.: Salmon, S.E., Jones, S.E.: Adjuvant Therapy
of Cancer (1977), 83-94.
4. Bonadonna, G., et al. Multimodal therapy with CMF in
resectable breast cancer with positive axillary nodes.
The Milan Institute experience.
Adjuvant Therapy of Cancer III. Hrsg.: Salmon, S.E.,
Jones, S.E., New York: Grune & Stratton 1981, S. 435-444.
5. Cole, M.P., et al. A new anti-oestrogenic agent in late
breast cancer and early clinical appraisal of ICI 46.474.
Brit. J. Cancer 25 (1971) 270-275.
6. Cole, M.P. A clinical trial of an artificial menopause
in carcinoma of the breast.
Insert 1975, 55 : 153-50.
7. Daniel, P., et al. Determination of tamoxifen and
biologically active metabolites in human breast
tumours and plasma.
Europ. J. Cancer Clin. Oncol. 17 (1981) 1183-1189.
8. Fisher, B., et al. Treatment of primary breast cancer
with chemotherapy and tamoxifen.
New Engl. J. Med. 305 (1981) 1-5.

9. Fisher, B., et al. Influence of Tumor Estrogen and Progesterone Receptor Levels on the Response to Tamoxifen and Chemotherapy in Primary Breast Cancer. *J. Clin. Oncology*, 1, 227-241 (1983).
10. Furr, B.J.A., et al. Tamoxifen.
In: Goldberg NE, ed. *Pharmacological and Biochemical Properties of Drug Substances*.
Washington: American Pharmaceutical Ass. 1979: Vol 2, 335-339.
11. Furr, B.J.A. Why "Nolvadex" may be effective against oestrogen receptor negative tumours.
2. Internat. Heidelberger Symp.
"Neue Wege in der Brustkrebsbehandlung", 12-13. Mai 1983.
12. Hubay, Ch.A., et al. Antiestrogen, cytotoxic chemotherapy, and bacillus Calmette-Guerin vaccination in stage II breast cancer: a preliminary report.
Surgery 87 (1980) 494-501.
13. Hubay, Ch.A., et al. Adjuvant chemotherapy, antioestrogen therapy and immunotherapy for stage II breast cancer.
In: Mouridsen, H.T., Palshof, T.: *Breast Cancer - Experimental & Clinical Aspects*. Pergamon Press 1980.
14. Hubay, Ch.A., et al. Adjuvant therapy of stage II breast cancer.
Breast Cancer Re. Treatm. 1 (1981) 77-82.
15. Jordan, V.C., et al. Tamoxifen as an anti-tumour agent: effect on oestrogen binding.
J. Endocrinol 1976; 68 : 297-303.

16. Jordan, V.C. Antiestrogenic and antitumor properties of tamoxifen in laboratory animals.
Cancer Treatm. Rep. 60 (1976) 1409-1419.
17. Jordan, V.C., et al. A monohydroxylated metabolite of tamoxifen with potent anti oestrogenic activity.
J. Endocr. 75 (1977) 305-316.
18. Jordan, V.C. Use of the DMBA-induced rat mammary carcinoma system for the evaluation of tamoxifen treatment as a potential adjuvant therapy.
Proc. Symp. Kings's College Cambridge, Sept. 1977.
Reviews on Endocrine-Related Cancer, Supp. Oct. 1978, 49-55.
19. Jordan, V.C., et al. The effectiveness of long term tamoxifen treatment in a laboratory model for adjuvant hormone therapy of breast cancer.
Adjuvant Therapy of Cancer II.
Hrsg.: Jones, S.E., Salmon, S.E.
New York: Grune & Stratton 1979, S. 19-26.
20. Jordan, V.C., et al. Evaluation of the antitumour activity of the non-steroidal anti oestrogen monohydroxytamoxifen in the DMBA-induced rat mammary carcinoma model.
Europ. J. Cancer 16 (1980) 239-251.
21. Jordan, V.C., et al. Antioestrogen action in experimental breast cancer.
Recent Results Cancer Res. 71 : 30-44, 1980.
22. Kaiser, R. Hormonal-Behandlung von Genital- und Mammatumoren bei der Frau.
Georg Thieme Verlag, Stuttgart, 1978, S. 76-77.

23. Kaufmann, M., et al. Adjuvante Chemotherapie-Studien und Modalitäten beim Mammakarzinom an der Universitäts-Frauenklinik Heidelberg.
Adjuvante Therapie des Mammakarzinoms.
Hrsg.: Diehl, V., et al. Freiburg: Kehrler 1983, S. 25-46.
24. Kaufmann, M., et al. Adjuvante Chemo-Hormontherapie des Mammakarzinoms.
Deutsche Medizinische Wochenschrift (1985) 25, 1009-1010.
25. Kaufmann, M., et al. Adjuvante Hormon- und Chemotherapie beim Mammakarzinom
Deutsches Ärzteblatt (1986) 5, 248-250.
26. Kobayashi, S., et al. Therapeutic effect of an anti-estrogen agent (tamoxifen) on advanced breast cancer.
Basic Pharmacol. Ther. 7 (1979) 67-71.
27. Lythgoe, J.P., et al. Manchester Regional Breast Study, preliminary results.
Lancet 1978; i : 744-7.
28. Maass, H. Gesichertes und neue Trends in der endokrinen Behandlung des Mammakarzinoms.
Beitr. Onkol., vol 22, S. 91-101.
Karger, Basel (1985).
29. Mantel, N. Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration.
Cancer Chemotherapy Reports 50 (1966) 163-170.
30. Miller, A.A., Pharmakokinetik hormoneller Substanzen.
In: Aktuelle Aspekte der Hormontherapie des Mammakarzinoms.
Hrsg.: Höffken, K., Enke Verlag Stuttgart (1986)

31. MMW Report. Bericht von der Consensus Development Conference.
MMW, 40, 1985, S. 16-18.
32. Mouridsen, M., et al. Tamoxifen in advanced breast cancer.
Cancer Treat Rev. 1978 : 5; 131-141.
33. National Institutes of Health Consensus Development Conference Statement, Adjuvant Chemotherapy for Breast Cancer. Sept. 9-11, 1985, Bethesda, Maryland, USA.
34. NATO-Studie (Nolvadex Adjuvant Trial Organisation).
Controlled trial of tamoxifen as adjuvant agent in management of early breast cancer.
Lancet 1 (1983 a) 257-261.
35. NATO-Studie (Nolvadex Adjuvant Trial Organisation).
Improved survival amongst patients treated with adjuvant tamoxifen after mastectomy for early breast cancer.
Lancet 2 (1983 b) 450.
36. Nicholson, R.I., et al. Tamoxifen binding in mammary tumours in relation to response.
In: Reviews on Endocrine-Related Cancer,
Suppl. April 1978, S. 306-321.
37. Nicholson, R.I., et al. The biochemistry of tamoxifen action.
In: Thomas, J.A., Singhal, R.L., eds.
Advances in Sex Hormone Research. München-Baltimore:
Urban & Schwarzenberg 1980 : Vol 4, 119-152.
38. Nicholson, R.I., et al. Biochemical basis of tamoxifen action in hormone-dependent breast cancer.
Non-Steroidal Antioestrogens. Molecular pharmacology and antitumor activity.
Hrsg.: Sutherland, R.L., Jordan, V.C.
Sydney - New York - London: Academic Press 1981, 281-301.

39. Palshof, T., et al. Adjuvant endocrine therapy of primary operable breast cancer. Report on the Copenhagen breast cancer trials.
Breast Cancer. Experimental and clinical aspects.
Oxford: Pergamon Press 1980, S. 183-187.
40. Pannuti, F., et al. Oral high dose medroxyprogesterone acetate versus tamoxifen in postmenopausal patients with advanced breast cancer.
In: The Role of Tamoxifen in Breast Cancer.
Hrsg.: Iacobelli, S., et al.
New York: Raven Press 1982, S. 85-92.
41. Patterson, J.S., et al. Safety of Tamoxifen.
Lancet 1978, S. 105.
42. Peto, R., Peto, J. Asymptotically efficient rank invariant test procedures.
Journal of the Royal Statistical Society, (1972), Series A 135, 185-206.
43. Peto, R., et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient.
British Journal of Cancer 34, (1976) 585-612.
44. Peto, R., et al. Design and analysis of randomized clinical trials requiring prolonged observation of each patient: II. Analysis and examples.
British Journal of Cancer 35, (1977) 1-39.
45. Pouillart, P., et al. Hormonothérapie des cancers mammaires. Administration séquentielle de tamoxifène et d'acétate de médroxy-progestérone.
Bull. Cancer 69 (1982) 176-177.

46. Pritchard, K.J., et al. A prospective Randomized Controlled Trial of Adjuvant Tamoxifen in Postmenopausal Women with Axillary Nodes Positive Breast Cancer.
4th Intern. Conference of the Adjuv. Therapy of Cancer 1984, Tulson, 21 - 24 May, 1984.
47. Ribeiro, G.G. Advanced carcinoma of the breast treated with tamoxifen: a review of 141 patients.
Proc. Symp. "Hormonal aspects of breast cancer therapy", Tel -Aviv, 10. Jan. 1977.
48. Ribeiro, G.G., et al. Adjuvant tamoxifen for operable carcinoma of the breast: report of clinical trial by the Christie Hospital and Holt Radium Institute.
Brit. Med. J. 286 (1983) 827-830.
49. Rose, C., et al. Antiestrogen treatment of postmenopausal women with primary high risk breast cancer.
Breast Cancer Re. Treatm. 3 (1983) 77-84.
50. Rose, C., et al. Beneficial Effect of Adjuv. Tamoxifen Therapy in Primary Breast Cancer Patients with High Oestrogen Rec. Values.
The Lancet, Jan. 5, 1985; 16-19.
51. Schmidt-Mathiesen, Bastert, G.
Gynäkologische Onkologie
Schattauer Verlag Stuttgart (1984) S. 150.
52. Senanayake, F. Adjuvant Hormonal Chemotherapy in Early Breast Cancer: Early Results from a Controlled Trial.
Lancet, Nov. 17, 1984. 1148-1149.

53. Sutherland, R.L., et al. Effects of tamoxifen on the cell cycle kinetics of cultured human mammary carcinoma cells.
In: Reviews on Endocrine-Related Cancer, Suppl. 8, July 1981, S. 17-25.
54. Wallgren, A., et al. Adjuvant breast cancer treatment with tamoxifen and combination chemotherapy in post-menopausal women.
Adjuvant Therapy of Cancer III.
Hrsg.: Salmon, S.E., Jones, S.E.,
New York: Grune & Stratton 1981, S. 345-350.
55. Wahrendorf, J. Die Einsetzbarkeit der statistischen Methoden zur Analyse von Überlebenszeiten.
Explorative Datenanalyse, Frühjahrstagung München 1980, Springer Verlag.
56. Wallgren, A., et al. Adjuvant tamoxifen in operable breast cancer in Stockholm.
Proc. 13th Internat. Congr. Chemotherapy Wien,
28. Aug. - 3. Sept. 1983, SE 12.8.5, part 271, 15-17.
57. Wander, H.-E., Nagel, G.A. Mammakarzinome.
W. Zuckschwerdt Verlag München (1984) S. 64-65.

Lebenslauf

Am 27. September 1953 wurde ich als drittes von vier Kindern des Bergmannes Ernst Kriebel und seiner Ehefrau Bertha in Gelsenkirchen (NRW) geboren.

Von 1960 bis 1964 besuchte ich die Städt. Evgl. Volksschule in Gelsenkirchen. Anschließend trat ich 1964 in die Städt. Realschule für Mädchen in Gelsenkirchen ein und wechselte im Januar 1966 an die Realschule am Stadtpark der Stadt Leverkusen (NRW). Dort erwarb ich 1969 das Abschlußzeugnis der Realschule (Mittlere Reife). Von 1969 bis 1972 besuchte ich das Freiherr-vom-Stein-Gymnasium in Leverkusen und legte dort am 15. Mai 1972 die Reifeprüfung ab.

Im Wintersemester 1972/73 begann ich an der Ludwig-Maximilian-Universität in München mit dem Studium der Philologie II. Anschließend wechselte ich zur Physikalischen Fakultät, um dort von 1973 bis 1976 Physik zu studieren.

Im Wintersemester 1978/79 nahm ich an der LMU München das Medizinstudium auf und bestand 1980 die Ärztliche Vorprüfung. Nach Abschluß des klinischen Studiums bestand ich am 10. April 1985 den schriftlichen Teil und am 8. Mai 1985 den mündlichen Teil des Dritten Abschnitts der Ärztlichen Prüfung.

